



TITLE:

Keratin 19, a Cancer Stem Cell Marker in Human Hepatocellular Carcinoma(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kawai, Takayuki

CITATION:

Kawai, Takayuki. Keratin 19, a Cancer Stem Cell Marker in Human Hepatocellular Carcinoma. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19551>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016-07-01に公開

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	河 合 隆 之
論文題目	Keratin 19, a Cancer Stem Cell Marker in Human Hepatocellular Carcinoma (Keratin 19 は肝細胞癌における新規癌幹細胞マーカーである)		
(論文内容の要旨)			
<p>【目的】近年の幹細胞研究の発展に伴い、さまざまな腫瘍において癌幹細胞の存在が明らかになってきている。癌幹細胞は高い悪性度を有し、癌の転移や再発に強く関与することから新規治療標的として注目を集めているが、その性質は正常組織の幹細胞と類似しているとされる。一方、肝臓の正常発生においては、keratin19 (K19) が肝前駆細胞に発現していることが知られているが、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) における K19 と癌幹細胞との関係は明らかにされていない。そこで、HCC において K19 が新規癌幹細胞マーカーであるか、さらに K19 陽性細胞は新規治療標的となるかについて検討することを本研究の目的とした。</p> <p>【方法】遺伝子導入により K19 陽性細胞を可視化した HCC 細胞株を用いて、フローサイトメトリーにより単離した K19 陽性細胞が癌幹細胞の性質を有しているか、transforming growth factor beta (TGFb)/Smad signaling や上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) に関与しているかについて検証した。さらに、当科にて HCC に対し肝切除あるいは肝移植を施行した 166 例の手術検体を用いて、K19 および TGFb receptor 1 (TGFbR1) の発現を免疫組織学的染色によって検証した。</p> <p>【結果】フローサイトメトリーにて単離した K19 陽性細胞は自己複製能と K19 陰性細胞への分化能を示したが、単離した K19 陰性細胞は K19 陽性細胞への分化能を示さなかった。また K19 陽性細胞は <i>in vitro</i> において、K19 陰性細胞と比べ有意に高い増殖能、腫瘍形成能、5-fluorouracil 耐性能を示した。続いて、免疫不全マウスに対する異種移植においても K19 陽性細胞は自己複製能と分化能を示し、K19 陰性細胞と比較して有意に大きな腫瘍を高頻度に形成したことから、K19 陽性細胞は <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> の両面において癌幹細胞の性質を有していることが判明した。さらに、K19 陽性細胞では TGFb/Smad signaling の活性化や EMT への強い関与が認められ、こうした性質が K19 のノックダウンおよび TGFbR1 阻害薬により抑制されることが判明した。この TGFbR1 阻害薬は、免疫不全マウスを用いた異種移植モデルにおいても K19 陽性細胞由来腫瘍に対して高い抗腫瘍効果を示した。一方、HCC 手術検体に対する免疫組織学的染色によって、K19 発現は、肝切除群・肝移植群の両群において有意に無再発生存期間・全生存期間を短縮させる因子であり、さらに TGFbR1 の発現と有意に相関していることが判明した。</p> <p>【結語】HCC において、K19 陽性細胞は癌幹細胞の性質を有している。また K19 陽性細胞は、TGFb/Smad signaling および EMT に強い関連を有しており、TGFbR1 阻害薬による新規治療標的となりうる。今後、K19 陽性癌幹細胞に関する発展研究により、HCC に対する新規治療戦略の構築が期待される。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>肝細胞癌における keratin 19（K19）と癌幹細胞の関係については明らかにされていない。今回申請者は、肝細胞癌において K19 が新規癌幹細胞マーカーとなるか、さらに K19 陽性細胞が新規治療標的となりうるかを検討することを目的とし研究を行った。</p> <p>遺伝子導入により K19 陽性細胞を可視化した肝細胞癌細胞株を用いて、K19 陽性細胞と癌幹細胞・TGFb/Smad signaling・上皮間葉転換（EMT）との関連を検討した。また、166 症例の肝細胞癌手術検体を用いて K19 および TGFb receptor 1 (TGFbR1) の発現を検証した。</p> <p>K19 陽性細胞は <i>in vitro</i>・<i>in vivo</i> において自己複製能・分化能・高い腫瘍形成能を示し、TGFb/Smad signaling および EMT と強い関連を示した。さらに、TGFbR1 阻害薬は K19 陽性細胞に対して高い抗腫瘍効果を示した。一方、肝細胞癌手術検体において K19 発現は予後不良因子であり TGFbR1 発現と有意な相関を示した。以上より、K19 は肝細胞癌における新規癌幹細胞マーカーであることが判明し、K19 陽性細胞は TGFbR1 阻害薬の新規治療標的となりうることが示唆された。</p> <p>以上の研究は肝細胞癌における K19 と癌幹細胞との関係を明らかにしたものであり、肝臓病学および腫瘍学に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 10 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			